

Оптимизация синтеза 3-алкил-5-амино-1,2,4-триазолов

Тарасова Е.В., Чернышева А.В., Коненко Е.В., Чернышев В.М.

Южно-Российский государственный технический университет, 346428,
ул. Просвещения, 132, Новочеркасск; E-mail: barkasoff@mail.ru, chern13@yandex.ru

Исследована реакция образования гуанилгидразидов карбоновых кислот из амингуанидина и алифатических карбоновых кислот в условиях кислотного катализа, а также циклизация гуанилгидразидов карбоновых кислот в 3-алкил-5-амино-1,2,4-триазолы. Разработан одnoreакторный способ получения 3-алкил-5-амино-1,2,4-триазолов и их гидрохлоридов.

Введение

3-Алкил-5-амино-1,2,4-триазолы могут использоваться для получения лекарственных препаратов¹. В настоящее время аминотриазолы производятся рядом химических компаний², поэтому усовершенствование технологии получения этих соединений имеет важное практическое значение.

Результаты и обсуждение

Получение аминотриазолов из амингуанидина и карбоновых кислот состоит из двух основных стадий: 1) образование гуанилгидразида карбоновой кислоты (GH); 2) циклизация гуанилгидразида в 3-замещенный 5-амино-1,2,4-триазол (АМТ) (схема 1). Ранее нами показано³, что выход аминотриазолов главным образом определяется выходом гуанилгидразидов на первой стадии, которая является обратимой и зачастую протекает с низкой скоростью. Поэтому требуется, прежде всего, оптимизировать стадию синтеза гуанилгидразидов карбоновых кислот.

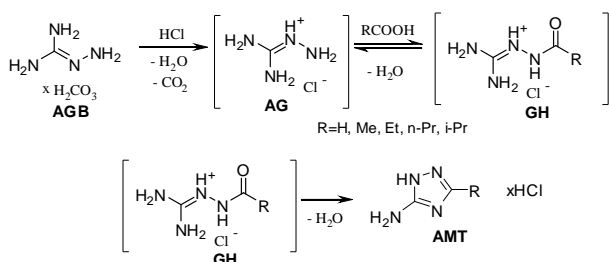
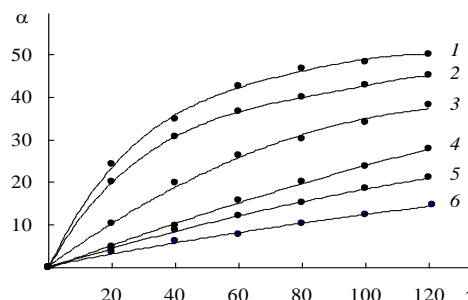


Схема 1. Синтез 3-алкил-5-амино-1,2,4-триазолов

В результате выполненных исследований нами установлено, что реакция образования гуанилгидразидов из амингуанидина и карбоновых кислот в водных растворах является кислотно-катализируемой и ее скорость существенно увеличивается при снижении pH (рис. 1), аналогично реакции амингуанидина с малоновой кислотой⁴. Скорость образования GH описывается кинетическим уравнением:

$$\frac{dc_{GH}}{dt} = k_1 c_{AG} c_{RCOOH} c_{H_3O^+} - k_{-1} c_{GH} c_{H_2O} c_{H_3O^+}$$

Экспериментально найдены константы скорости и равновесия в интервале температур 30-80 °С, на



pH: 1 – 0.5, 2 – 0.6, 3 – 0.8, 4 – 1, 5 – 1.3, 6 – 1.5.
Мольное соотношение уксусная кислота : AG = 1:1, начальная концентрация AG = 0.50 моль·л⁻¹

Рис. 1. Изменение степени конверсии амингуанидина (AG) α (%) в реакции с уксусной кислотой при температуре 60 °С и различных pH

основе которых рассчитаны термодинамические параметры реакции амингуанидина с карбоновыми кислотами (табл. № 1), а также параметры уравнения Аррениуса (табл. № 2).

Табл. 1. Термодинамические параметры реакции амингуанидина (AG) с карбоновыми кислотами при температуре 298 К

Кислота	K_{GH}^{298}	$\Delta H^{298},$ кДж·моль ⁻¹	$\Delta S^{298},$ Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹	$\Delta G^{298},$ кДж·моль ⁻¹
HCOOH	6.2±0.2	-28.6±2	-80.9±0.3	-4.5±0.1
MeCOOH	18.3±0.2	-31.5±2	-81.5±0.3	-7.2±0.1
EtCOOH	14.6±0.2	-31.6±2	-83.9±0.3	-6.6±0.1
n-PrCOOH	12.1±0.2	-31.8±2	-85.9±0.3	-6.2±0.1
i-PrCOOH	8.9±0.2	-32.5±2	-90.9±0.3	-5.4±0.1

Константы равновесия реакции образования GH (K_{GH}) рассчитывали по формуле:

$$K_{GH} = \frac{[GH]}{[RCOOH] \cdot [AG]} \quad (1)$$

где [GH], [RCOOH], [AG] – равновесные концентрации участников реакции, моль·л⁻¹

Термическая циклизация гидрохлорида гуанилгидразида уксусной кислоты (GH-01) в гидрохлорид 5-амино-3-метил-1,2,4-триазола в интервале температур 150-200 °С описывается кинетическим уравнением реакции первого порядка:

Табл. 2. Параметры уравнения Аррениуса прямой и обратной реакции амингуанидина (AG) с карбоновыми кислотами в кислых водных растворах

Кислота	Прямая реакция (k_1)		Обратная реакция (k'_{-1})	
	lnA	E_a , кДж·моль ⁻¹	lnA	E_a , кДж·моль ⁻¹
HCOOH	8.71±0.01	33.4±0.4	18.4±0.01	62.4±0.8
MeCOOH	6.02±0.06	24.3±0.2	15.8±0.01	55.8±0.4
EtCOOH	2.83±0.01	22.9±0.2	12.9±0.01	54.4±0.2
<i>n</i> -PrCOOH	4.38±0.01	21.4±0.2	14.3±0.01	52.2±0.4
<i>i</i> -PrCOOH	2.93±0.01	12.0±0.5	7.55±0.02	43.3±0.9

Найденные константы скорости реакции циклизации GH-01 позволили рассчитать параметры уравнения Аррениуса: $\ln A = 31.9 \pm 0.2$, $E_a = 134.3 \pm 0.8$ кДж·моль⁻¹. Высокая энергия активации приводит к тому, что циклизация солевых форм гуанилгидразидов алифатических карбоновых кислот с приемлемой скоростью возможна только при сравнительно высоких температурах (≥ 140 °C). Это позволяет осуществлять селективный синтез солевых форм 2-гуанилгидразидов карбоновых кислот из амингуанидина и карбоновых кислот при температурах 100-120 °C.

$$\frac{dn_{\text{AMT}}}{dt} = k \cdot n_{\text{GH}} \quad (2)$$

На основании выявленных закономерностей определены пути оптимизации синтеза 3-алкил-5-амино-1,2,4-триазолов из амингуанидина и алифатических карбоновых кислот, разработаны усовершенствованные способы получения некоторых гуанилгидразидов карбоновых кислот и 3-алкил-5-амино-1,2,4-триазолов.

Установлено, что синтез GH целесообразно проводить в условиях кислотного катализа при $\text{pH} \leq 1$ при температуре (115-120 °C). Для увеличения равновесного выхода GH целесообразно использовать избыток карбоновой кислоты и проводить синтез в условиях минимального содержания воды в реакционной смеси. Высокая растворимость солей амингуанидина во многих алифатических карбоновых кислотах позволяет использовать в качестве растворителя избыток карбоновой кислоты, который затем можно отделять дистилляцией или иными методами.

Однореакторный синтез АМТ целесообразно вести без выделения GH из реакционной смеси. Для перехода ко второй стадии - циклизации GH, избыток карбоновой кислоты и выделившуюся в процессе реакции воду необходимо отгонять при атмосферном давлении и нагревать GH при 180-190 °C в течение 2 часов. При необходимости получения свободного 3-алкил-5-амино-1,2,4-триазола стадию циклизации целесообразно вести в основной среде, т.к. это существенно снижает продолжительность синтеза.

Разработанный нами усовершенствованный способ получения 3-алкил-5-амино-1,2,4-триазолов позволяет существенно снизить продолжительность синтеза, сократить количество технологических стадий и увеличить выход аминотриазолов по сравнению с ранее описанными методиками.

Экспериментальная часть

Методика кинетических и термодинамических исследований реакции амингуанидина с алифатическими карбоновыми кислотами.

Опыты проводили по методике, описанной в работе⁴. Температуру в реакторе поддерживали с точностью ± 0.5 °C. Кислотность растворов определяли прибором Mettler Toledo S40-KS с использованием комбинированного электрода InLab[®]Expert Pro.

Концентрацию AG в реакционных смесях (c_{AG} , моль·л⁻¹) определяли иодатометрическим титрованием⁴. Концентрацию образующегося GH рассчитывали по формуле:

$$c_{\text{GH}} = c_{\text{AG},0} - c_{\text{AG}},$$

где $c_{\text{AG},0}$ и c_{AG} — начальная и текущая концентрация AG в реакционной смеси, моль·л⁻¹.

Концентрацию карбоновой кислоты (c_{RCOOH} , моль·л⁻¹) рассчитывали по формуле:

$$c_{\text{RCOOH}} = c_{\text{RCOOH},0} - c_{\text{GH}},$$

где $c_{\text{RCOOH},0}$ — начальная концентрация RCOOH.

Константы равновесия реакции образования GH (K_{GH}) рассчитывали по формуле (1).

Концентрации [GH], [RCOOH], и [AG] в формуле (1) определяли анализом состава реакционных смесей после достижения равновесия. Состояние равновесия достигали как со стороны прямой, так и обратной реакции до совпадения в пределах ошибки опыта анализируемых концентраций. Реакционные смеси, необходимые для изучения обратной реакции, получали нагреванием AGB, RCOOH, и HCl в минимальном объеме воды при 80 °C в течение 6 ч. В этих условиях выход гуанилгидразидов был существенно выше равновесного в разбавленных растворах. Затем полученную смесь разбавляли водой до требуемого объема и проводили исследование гидролиза GH.

Методика кинетических исследований реакции циклизации гидрохлорида 2-гуанилгидразида уксусной кислоты (GH-01).

Опыты проводили в пробирках объемом 15 мл, в которые помещали по 0.1 г GH-01. Температуру реакционных смесей поддерживали с точностью ± 0.5 °C с помощью термостата, представляющего собой масляную баню, помещенную на магнитную мешалку с подогревом IKA RCT basic, снабженную внешней термопарой. Пробирки с реакционной смесью выдерживали в термостате необходимое время, затем реакционную смесь растворяли в 40 мл 0.025 м. раствора KH_2PO_4 и определяли концентрацию АМТ. Анализ концентрации АМТ проводили с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе Милихром-5.3, снабженном УФ

детектором, колонкой 80×2 мм с сорбентом Сепарон С18, подвижная фаза – 0.025 м. водный раствор KH_2PO_4 , скорость элюирования 80 мкл·мин⁻¹, детектирование при длине волны 210 нм, объем пробы 6 мкл, температура хроматографической колонки 35 °С. Время выхода АМТ – 5.1 мин.

Гидрохлорид 2-гуанилгидразида уксусной кислоты (GH-01). Смесь 30 г (0.220 моля) гидрокарбоната аминогуанидина, 26.77 г (0.242 моля) 33%-ного раствора HCl и 39.64 г (0.660 моля) AcOH кипятили при перемешивании в течение 1 ч. Затем избыток AcOH отгоняли в вакууме, к остатку добавляли 100 мл 2-пропанола, кипятили при перемешивании 5 мин и охлаждали до 0-5 °С. Выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из 2-пропанола и высушивали при 70 °С. Выход 20.1-22.5 г (60-67%), т.пл. 138-139 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.87 с (3H, CH_3), 7.87 уш. с (4H, 2 NH_2), 9.53 с (1H, NH), 10.10 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.77 к (CH_3 , $J = 128.8$ Гц), 158.80 с ($\text{C}=\text{N}$), 169.73 м (CO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 116 [$M-\text{HCl}$]⁺ (13), 98 (29), 73 (14), 57 (21), 43 (100). Найдено потенциометрическим титрованием: $M = 152.3$. Вычислено: $M = 152.58$.

Найдено, %: C, 23.28; H, 6.07; N, 36.51.

$\text{C}_3\text{H}_9\text{N}_4\text{OCl}$.

Вычислено, %: C, 23.61; H, 5.95; N, 36.72.

Гидрохлорид 5-амино-3-метил-1,2,4-триазола. Смесь 13.6 г (0.1 моля) гидрокарбоната аминогуанидина, 12.17 г (0.11 моля) 33%-ного раствора HCl и 18.1 г (0.3 моля) AcOH нагревали при 115-120 °С и перемешивании в течение 1 ч. Затем AcOH отгоняли и реакционную смесь нагревали до 180-190 °С, выдерживали при этой температуре в течение 2 ч, образовавшийся расплав охлаждали до 50-60 °С и добавляли 20 мл этилацетата. Смесь кипятили с обратным холодильником 3-5 мин и охлаждали. Образовавшийся кристаллический осадок отфильтровывали и высушивали при 70 °С. Получали 12.6-12.9 г АМТ с содержанием основного вещества 96-97% (выход 90-93%) по данным ВЭЖХ. После перекристаллизации из 30 мл 2-пропанола выход аналитически чистого продукта 8.9-9.4 г (66-70%), т.пл. 135-137 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.20 с (3H, CH_3), 8.01 уш. с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.87 к (CH_3 , $J = 131.0$ Гц), 147.42 т (C-3 триазола, $J = 7.7$ Гц), 151.11 с (C-5 триазола). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 98 [$M-\text{HCl}$]⁺ (54), 57 (46), 42 (100). Найдено потенциометрическим титрованием: $M = 134.7$. Вычислено: $M = 134.57$.

Найдено, %: C, 27.01; H, 5.18; N, 41.39.

$\text{C}_3\text{H}_7\text{N}_4\text{Cl}$.

Вычислено, %: C, 26.78; H, 5.24; N, 41.63.

Общая методика синтеза 5-амино-3-алкил-1,2,4-триазолов

Смесь 13.6 г (0.1 моль) гидрокарбоната аминогуанидина, 12.17 г (0.11 моль) 33%-ного раствора HCl и 0.3 моль RCOOH кипятили при перемешивании в течение 1 ч. Затем избыток

RCOOH отгоняли в вакууме водоструйного насоса и к образовавшемуся остатку приливали при перемешивании насыщенный раствор Na_2CO_3 до pH 10-11. Полученную смесь упаривали в вакууме водоструйного насоса. Образовавшийся целевой продукт отделяли от минеральных солей экстракцией 2-пропанолом (3×30 мл). От экстракта отгоняли 2-пропанол до объема ~10 мл, раствор охлаждали до 0-3 °С, выпавший продукт отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилацетата.

5-Амино-3-метил-1,2,4-триазол. Выход 5.92 г (60%), т.пл. 148 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.05 уш. с., (3H, CH_3), 5.10 и 5.49 оба уш. с. (2H, NH_2 таутомеров В и А, соответственно), 11.54 и 12.10 оба уш. с. (1H, NH таутомеров А и В соответственно). Найдено потенциометрическим титрованием $M = 98.6$. Вычислено $M = 98.11$.

5-Амино-3-этил-1,2,4-триазол. Выход 5.92 г (60%), т.пл. 150-152 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.10-1.19 м. (3H, CH_3), 2.32-2.45 м (2H, CH_2), 5.10 и 5.58 оба уш. с. (2H, NH_2 таутомеров В и А, соответственно), 11.6 и 12.3 оба уш. с. (1H, NH таутомеров А и В соответственно). Найдено потенциометрическим титрованием $M = 112.3$. Вычислено $M = 112.13$.

5-Амино-3-пропил-1,2,4-триазол. выход 7.0 г (56 %), т.пл. 140-142 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.88 м (3H, CH_3), 1.48-1.60 м (2H, CH_2), 2.05-2.16 м (2H, CH_2), 5.12 и 5.61 оба уш. с. (2H, NH_2 таутомеров В и А, соответственно), 11.63 и 12.09 оба уш. с. (1H, NH таутомеров А и В соответственно). Найдено потенциометрическим титрованием $M = 125.9$. Вычислено $M = 126.16$.

5-Амино-3-(пропан-2-ил)-1,2,4-триазол. Выход 5.93 г (60%), т.пл. 112 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.20 м (6H, 2 CH_3), 2.56-2.71 м (1H, CH), 5.03 и 5.79 оба уш. с. (2H, NH_2 таутомеров В и А, соответственно), 11.68 и 12.19 оба уш. с. (1H, NH таутомеров А и В соответственно). Найдено потенциометрическим титрованием $M = 126.3$. Вычислено $M = 126.16$.

Библиографический список

- 1 Патент № 2006/0089316A1 США. Method for reducing a susceptibility to tumor formation induced by 3-deoxyglucosone and precursors thereof / Brown T.R., Kappler F., Seeholzer S.H. Заявлено 25.10.2004; опубл. 27.04.2006.
- 2 http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB1222540.htm.
- 3 Чернышев В.М., Чернышева А.В., Таранушич В.А. // Журнал прикладной химии. 2009. Т. 82. С. 282-287.
- 4 Чернышева А.В., Чернышев В.М., Короленко П.В., Таранушич В.А. // Журнал прикладной химии. 2008. Т. 81. С. 1690-1695.